

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 098**

51 Int. Cl.:
C07D 211/78 (2006.01)
C07C 249/04 (2006.01)
C07C 249/08 (2006.01)
C07C 251/38 (2006.01)
C07C 251/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08870986 .0**
96 Fecha de presentación: **12.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2200983**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una piperidina disustituida y productos intermedios**

30 Prioridad:
14.09.2007 FR 0706449

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.05.2012

73 Titular/es:
NOVEXEL
102 AVENUE GASTON ROUSSEL
93230 ROMAINVILLE, FR

72 Inventor/es:
PRIOUR, Alain;
BONNET, Alain;
ODDON, Gilles y
MAZURIE, Alain

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

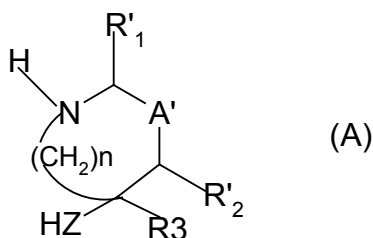
ES 2 380 098 T3

DESCRIPCIÓN

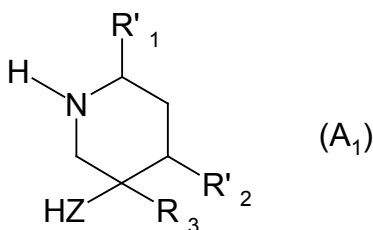
Procedimiento de preparación de una piperidina disustituida y productos intermedios.

La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de una piperidina 2,5 disustituida y nuevos productos intermedios.

- 5 La solicitud de patente WO 02/10172 describe nuevos compuestos azabíclicos, su utilización como medicamentos en el campo antibacteriano y su preparación utilizando los compuestos intermedios de fórmula (A):



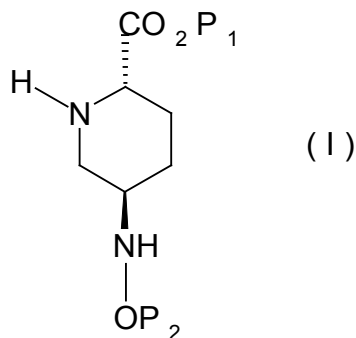
en la que R'1, R'2, R3, Z y n son tal como se han definido en dicha solicitud y, particularmente, entre estos productos intermedios, una piperidina de fórmula (A1):



10

que corresponde a un compuesto de fórmula (A) en la que n = 1 y A' = CH2.

Entre los compuestos de fórmula (A1), el compuesto que responde a la fórmula (I) a continuación, presenta un interés particular:

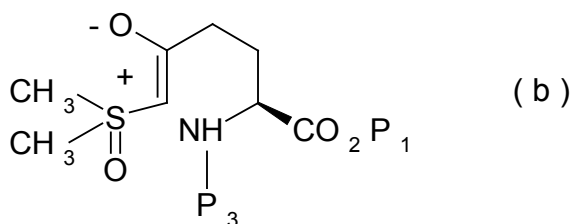


- 15 P1 y P2 representan grupos protectores de las funciones ácido carboxílico y oxiamina conocidos por el experto en la materia y, particularmente, los mencionados en la solicitud de patente WO 02/10172.

El compuesto de fórmula (I) se presenta en forma de una mezcla de isómeros (2S, 5R) y (2S,5S).

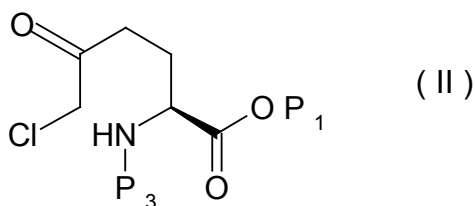
El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse, como se describe en la solicitud de patente WO 02/10172, particularmente en el ejemplo 32, partiendo del ácido cis-5-hidroxi-piperidina-2-carboxílico protegido.

- 20 La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se trata el compuesto de fórmula (b):



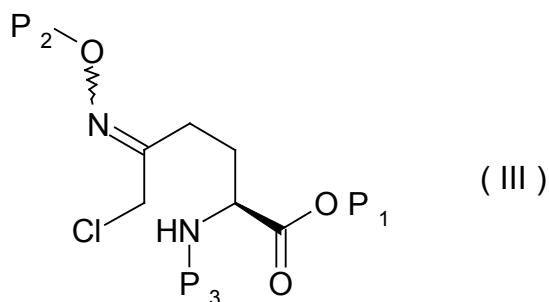
en la que P_1 y P_3 representan grupos protectores de la función ácido carboxílico y nitrógeno, con un reactivo que genera HCl, para obtener el compuesto

de fórmula:



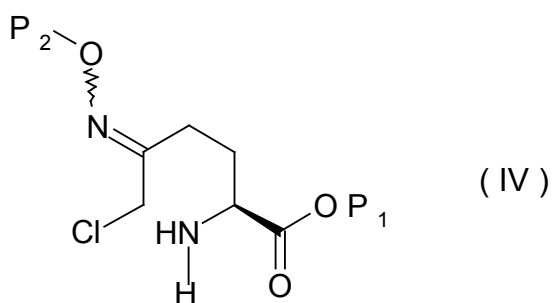
5

en la que P_1 y P_3 son tal como se han definido anteriormente, que se trata sin aislarlo con un derivado de hidroxilamina, para obtener el compuesto de fórmula:

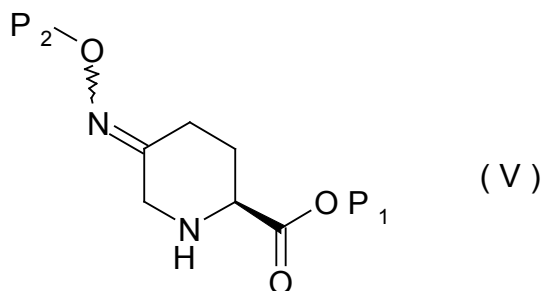


10

en la que P_1 y P_3 son tal como se han definido anteriormente y P_2 representa un grupo protector de la oxima, de la que se desprotege la amina mediante la acción de un ácido, para obtener el compuesto de fórmula:

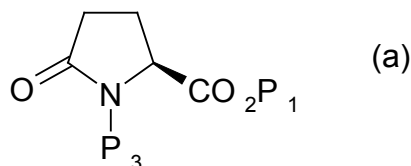


en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido anteriormente, que se somete a ciclación por acción de una base, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido anteriormente, cuya función oxima se reduce por acción de un agente reductor, para obtener el compuesto esperado de fórmula (I) que, si se desea, se salifica por acción de un ácido.

El compuesto betacetosulfoxonio de fórmula (b) puede obtenerse del ácido (S) pirroglutámico protegido de fórmula (a):



en la que P_1 y P_3 son tal como se han definido anteriormente, cuyo ciclo se abre por acción de yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia del hidruro de sodio en el tetrahidrofurano.

El grupo protector de la función ácido carboxílico P_1 es, particularmente, un resto de éster de alquilo, de alilo, de bencilo o p-nitrobencilo. Por supuesto, los restos equivalentes conocidos por el experto en la materia también podrían ser convenientes.

P_1 es, de preferencia, un grupo bencilo.

El grupo protector del nitrógeno P_3 forma, especialmente, un carbamato y es, de preferencia, un terc-butoxicarbonilo o benciloloxycarbonilo, también puede ser un grupo que atrae electrones como los que conoce el experto en la materia, referenciados en "Greene" (Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición).

P_3 es, de preferencia, un grupo terc-butoxicarbonilo.

El grupo protector de la hidroxilamina P_2 es, particularmente, un resto bencilo o alilo.

P_2 es, de preferencia, un grupo bencilo.

Las condiciones que generan HCl y que permiten preparar el compuesto de fórmula (II) consisten, de preferencia, en utilizar cloruro de litio en presencia de un ácido fuerte. También puede utilizarse, simplemente, ácido clorhídrico. Los ácidos fuertes son, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un ácido sulfónico como el ácido metano sulfónico o el ácido etanosulfónico.

En condiciones preferidas de aplicación de la invención, se utiliza cloruro de litio en presencia de ácido metanosulfónico.

Por ejemplo, se opera en un éter como tetrahidrofurano o dioxano, en sulfóxido de dimetilo o en un éster como acetato de etilo.

La protección de la función cetona del compuesto de fórmula (II) se realiza, sin aislar el intermediario, en función del grupo protector elegido, en condiciones conocidas por el experto en la materia.

La desprotección de la función amina se realiza por acción de un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfónico, ácido trifluoroacético o ácido alcanosulfónico. Según la naturaleza del grupo protector, estas condiciones son conocidas por el experto en la materia. Las condiciones ventajosas consisten en utilizar un grupo protector terc-butoxicarbonilo y escindirlo por acción de ácido metano sulfónico. Por ejemplo, se puede operar en acetato de etilo.

La α -clorooxima protegida de fórmula (III) se utiliza, preferentemente, sin aislarse, es decir, en disolución en el disolvente de reacción. Lo mismo sucede con la α -clorooxima protegida de fórmula (IV).

La base utilizada para someter a ciclación el compuesto de fórmula (IV) es, por ejemplo, un hidróxido, un carbonato o bicarbonato alcalino, de preferencia, bicarbonato de sodio o una base de tipo amina, por ejemplo, la trietilamina.

El agente reductor utilizado para reducir la función oxima es, por ejemplo, un reactivo de tipo borohidruro alcalino, diborano o borano-piridina en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico. Se puede operar en un alcohol como el metanol o el etanol, o en otro disolvente orgánico como el diclorometano.

Llegado el caso, la salificación del compuesto de fórmula (I) se realiza por adición al compuesto de un ácido en fase soluble.

Entre las sales de ácidos de los productos de fórmula (I) podemos mencionar, entre otras, las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos tales como el ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico,

oxálico, glioxílico, aspártico, o alcanosulfónicos como los ácidos metano y etanosulfónicos, arilsulfónicos como los ácidos benceno y paratoluenosulfónicos.

Preferentemente, las sales son las que permiten una cristalización en condiciones sencillas. Es particularmente preferida la sal de ácido oxálico.

- 5 Los compuestos de tipo (a) y (b) así como (II), cuyas fórmulas se indican más arriba, son conocidos, y podemos mencionar las referencias J.Chem. Soc. Chem. Comm. 1993, p.1434-1435 o Tet.letters Vol. 29. N°18, p.2231-4 (1988).

Se realizaron ensayos de ciclación de los compuestos (b) y (II).

- 10 La ciclación del compuesto (b) es posible pero implica la utilización de un reactivo a base de rodio. La utilización de este tipo de reactivo a nivel industrial es muy costosa y nada sencilla. Además, el rendimiento obtenido no es satisfactorio. Se han investigado alternativas sin éxito.

No pudo realizarse la ciclación del compuesto (II), probablemente debido a la reactividad del grupo carbonilo.

- 15 La presente invención proporciona un procedimiento de preparación del producto intermedio de fórmula (I) en condiciones particularmente atractivas, con un rendimiento global del orden del 70% y que, en consecuencia, permite superar el fracaso anterior.

Los compuestos de fórmula (III), (IV) y (V) obtenidos al utilizar el procedimiento son nuevos y también constituyen uno de los objetos de la invención, en calidad de compuestos industriales nuevos y, particularmente, de productos intermedios necesarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

- 20 Ejemplo: éster bencílico del ácido (2S)-5-benciloxiamino-piperidina-2-carboxílico y su oxalato

Preparación: (5S)-5-terc-butiloxycarbonilamino-6-benciloxi-2,6-dioxohexilida-dimetilsulfoxonio

- 25 Se añade hidruro de sodio (60% en el aceite, 15g, 0,375 mol) a una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio en THF (0,4 l) y se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DMSO (0,5 l) y después se enfría a -10 °C. Se añade una disolución de L-bencil-N-Boc-Glutamato (100 g, 0,313 mol) en THF (0,35 l). La mezcla de reacción se calienta a 0°C, se agita durante 45 minutos y después se añade a una mezcla de cloruro de amonio (450 g), de agua (1,5 l) y de acetato de etilo (0,5 l) a 20°C. La fase orgánica se aísla y se lava con una disolución de cloruro de amonio (180 g) en agua (0,6 l) y después con una disolución de cloruro de sodio (200 g) en agua (0,6 l). Las fases acuosas se extraen con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas y después se precipita el producto concentrando la disolución a presión reducida, a 20°C, hasta un volumen de 0,4 l y después añadiendo metil-terc-butil éter (0,25 l). La suspensión se enfría a -10°C, se agita durante 2 horas, se filtra y después se lava con una mezcla de acetato de etil-metil-terc-butil éter ((7 :3, 2x50 ml). Se secan los cristales a 40°C a presión reducida para obtener el β-ceto-sulfoxonio deseado (114,7 g, 279 moles, rendimiento 89%).

RMN δ (400 MHz, MeOD) 1,49 (s, 9H, C₄H₉), 1,92 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,50 (s, 6H, S(CH₃)₂), 4,20 (m, 1H), 5,25 (m, 2H), 7,45 (m, 5H, C₆H₅).

- 35 Etapas A: (S)-5-(benciloximino)-2-terc-butiloxycarbonilamino-6-cloro-hexanoico ácido, bencil éster (E+Z)

- 40 Se añade lentamente ácido metanosulfónico (29,3 g, 0,305 mol) a una mezcla de β-cetosulfoxonio (114 g, 0,277 mol) y cloruro de litio (13,3 g, 0,314 mol) en THF (1,71 ml) a temperatura ambiente. Se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 5 horas y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade hidrocloreto de bencilhidroxilamina (46,4 g, 0,291 mol) y acetato de sodio (29,6 g, 0,361 mol). Se diluye el medio reactivo con acetato de etilo (0,5 l) y agua (0,5 l) y después se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se aísla la fase orgánica, se concentra hasta un volumen de 0,4 l y después se lava con una disolución de cloruro de sodio (25 g) en el agua (0,25 l). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (0,2 l). Se reúnen las fases orgánicas y se agitan durante 1 hora con sulfato de sodio (100 g). Se filtra la mezcla y se enjuaga con acetato de etilo (2 x 0,1 l). La disolución de α-clorooxima se conserva en el refrigerador para la siguiente etapa en la que será utilizada tal cual.

- 45 (130,8 g, 0,275 mol, rendimiento 99,3 %).

RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 1,45 (s, 9H, C₄H₉), 1,96 (m, 1H, CH_AH_B), 2,16 (m, 1H, CH_AH_B), 2,47 (m, 2H, CH₂), 4,06 y 4,20 (2s, 2H, CH₂Ph), 4,38 (m, 1H), 5-5,4 (m, 4H), 7,35 (m, 10H, 2xC₆H₅); m/z (+ESI, LCMS) detectado 475,0 [MH⁺].

Etapas B: éster bencílico del ácido (S)-5-(benciloximino)-piperidino-2-carboxílico, (E+Z)

- 50 Se seca la disolución de α-clorooxima (0,275 mol) mediante destilación azeotrópica hasta un volumen de 0,5 l y después se diluye con acetato de etilo (0,5 l). Se enfría la disolución a 0°C. El ácido metanosulfónico (136g, 1,42 mol) se añade en 15 minutos. Se calienta la mezcla de reacción a 40°C durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente antes de añadirse a una disolución de bicarbonato de sodio (279g, 3,40 moles) en agua (1 l).

La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 3 horas y después se enfría a temperatura ambiente. La fase orgánica se aísla y después se lava con una disolución de cloruro de sodio (50 g) en agua (0,5 l). Las fases acuosas se extraen con acetato de etilo (0,5 l). Se reúnen las fases orgánicas. Se mezcla la disolución con sílice (100 g) y después se agita durante 20 minutos. La disolución se filtra y se lava con acetato de etilo. La disolución de piperidinoxina se concentra hasta un volumen de 0,2 l y después se conserva en el refrigerador para la etapa siguiente. (88,8 g, 0,262 mol, rendimiento 95,3 %).

Los isómeros E y Z de la oxima se separan mediante cromatografía y se analizan mediante RMN:

RMN Isómero considerado E δ (400 MHz, CDCl_3) 1,8 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 5,1 (s, 2H, CH_2Ph), 5,2 (s, 2H, CH_2Ph), 7,37 (m, 10H, $2\times\text{C}_6\text{H}_5$);

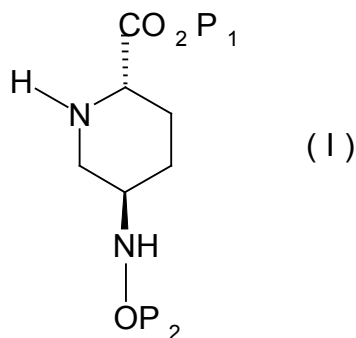
10 RMN Isómero considerado Z δ (400 MHz, CDCl_3) 1,9 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 4H), 3,35 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,1 (s, 2H, CH_2Ph), 5,2 (s, 2H, CH_2Ph), 7,37 (m, 10H, $2\times\text{C}_6\text{H}_5$).

Etapas C: éster bencílico del ácido (2S)-5-benciloxiamina-piperidina-2-carboxílico y su oxalato (mezcla (2S,5R) y (2S, 5S) ~50/50).

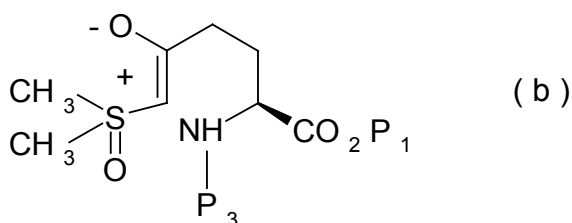
15 El acetato de etilo, en el que está en disolución la piperidinoxima obtenida en la etapa B, se reemplaza por metanol mediante destilación y después se diluye hasta un volumen de 0,2 l. En 30 minutos, se añade la disolución de piperidinoxima (0,261 mol) a una disolución de HCl (1,32 mol) en metanol (0,311) a 0°C. A las 4 horas, se añade el borano piridina (45,4 g, 0,49 mol) al medio reactivo, a 0°C. El medio se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La disolución se concentra hasta un volumen de 0,18 l y se diluye con diclorometano (0,36 l) y agua (0,36 l). Se añade una disolución acuosa de soda al 50% hasta pH7. La fase acuosa se separa y después se
20 extrae con diclorometano (0,27 l). La fase orgánica se lava con agua. Se recupera la disolución de éster bencílico del ácido (2S)-5-benciloxiaminopiperidino-2-carboxílico, y se reemplaza el diclorometano por acetato de etilo mediante destilación y después se diluye hasta un volumen de 0,72 l. En 40 minutos, se añade una disolución de ácido oxálico (23,78 g) en acetato de etilo (0,27 l). Se agita la suspensión durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetato de etilo (3 x 90 ml) y se seca a 30°C para dar el oxalato de oxiamina en forma de polvo (95,32 g,
25 0,221 mol, rendimiento 85 %).

REIVINDICACIONES

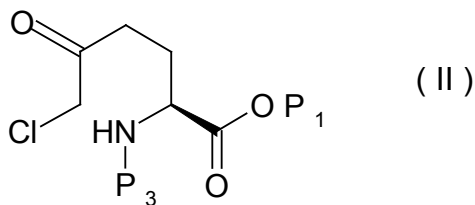
1. Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I)



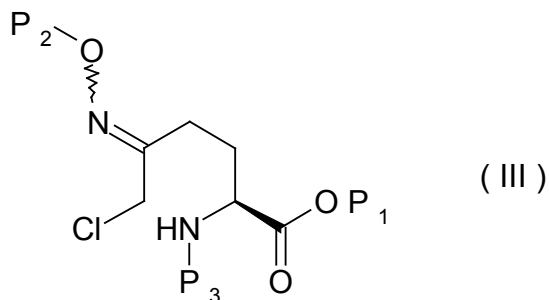
5 en la que P_1 y P_2 representan grupos protectores de las funciones ácido carboxílico y oxiamina, caracterizado por que se trata el compuesto betacetosulfoxonio de fórmula:



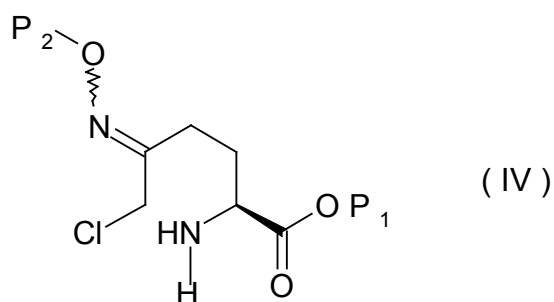
en la que P_1 es tal como se definió anteriormente y P_3 representa un grupo protector de amina, con un reactivo que genera HCl, para obtener el compuesto de fórmula:



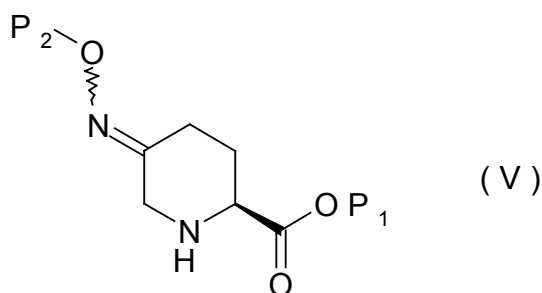
10 en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido anteriormente, que se trata sin aislarlo con un derivado de hidroxilamina, para obtener el compuesto de fórmula:



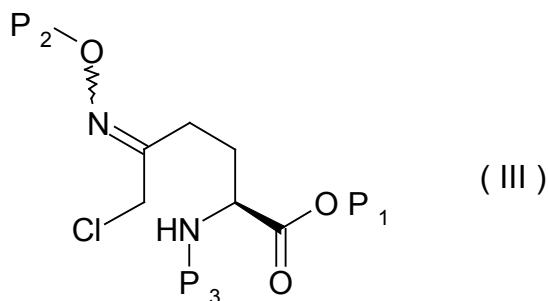
en la que P_1 y P_3 son tal como se han definido anteriormente y P_2 representa un grupo protector de la oxima, del que se desprotege la amina por acción de un ácido, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido anteriormente , que se somete a ciclación por acción de una base, para obtener el compuesto de fórmula:

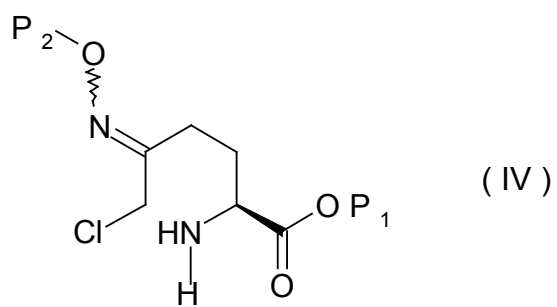


- 5 en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido anteriormente, cuya función oxima se reduce por acción de un agente reductor, para obtener el compuesto esperado de fórmula (I) que, si se lo desea, se salifica por acción de un ácido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que P_1 representa un grupo bencilo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que P_3 representa un grupo terc-butoxicarbonilo.
- 10 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que P_2 representa un grupo bencilo.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se trata el compuesto de fórmula (b) con cloruro de litio en presencia de ácido metanosulfónico.
- 15 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que se desprotege la amina del compuesto de formula (III) por acción del ácido metanosulfónico, sin aislar previamente este compuesto.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que se realiza la ciclación del compuesto de fórmula (IV) por acción del bicarbonato de sodio.
8. Un compuesto de fórmula (III):



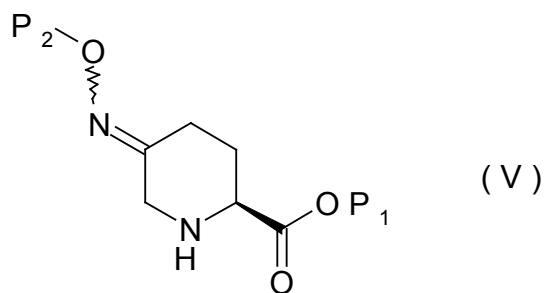
- 20 en la que P_1 , P_2 y P_3 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de fórmula (IV):



en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de fórmula (V):



5 en la que P_1 y P_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1.